

(Translation of Citation 8)

Patent Public Disclosure No. 83138/85

Laid open on April 26, 1986

Patent Application No. 204365/84

Filing Date: September 28, 1984

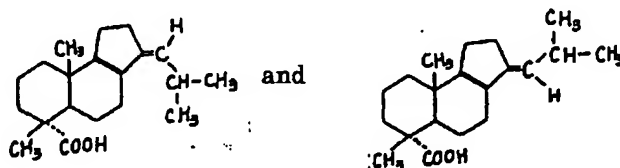
Applicants: Takuma Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha Kakogawa, Japan and
Masaji Ohno Kmakura, Japan

Title of Invention

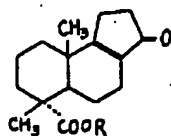
A process for preparing 3-deoxyaphidicholine

Claim

A process for preparing 3-deoxyaphidicholine comprising isomerizing abietin to obtain a mixture of diens presented by the formulae:

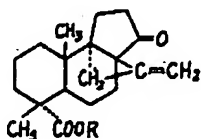


decomposing the mixture of the diens to introduce a carbonyl group at position 7 and esterifying carboxyl group at position 4 to produce an enone of the general formula:



wherein R is alkyl group having one or more carbon atoms;

adding allene to the thus obtained enone to produce a compound of the general formula:



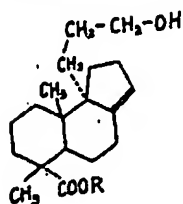
wherein R is alkyl having one or more carbon atoms;

decomposing position 6 of said compound;

introducing hydroxy group to the terminal of the thus obtained side chain;

removing carbonyl group at position 7;

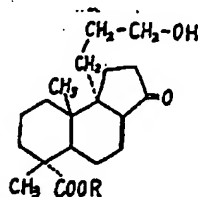
introducing a double bond to position 6a to produce a compound of the formula:



wherein R is alkyl group having one or more carbon atoms;

transferring the double bond at position 6a to position 6;

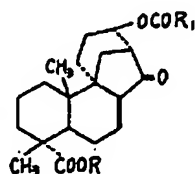
introducing carbonyl group to position 7 to produce a compound of the formula:



wherein R is alkyl having one or more carbon atoms;

cyclizing said compound by bonding terminal of the chain at position 9a of said compound to position 8;

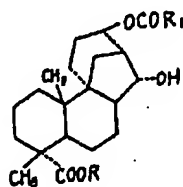
acylating the hydroxy group at position 9 of the cyclized compound to produce a compound of the general formula:



wherein R and R₁ are alkyl having one or more carbon atoms;

hydrogenating the double bond at position 6 within the cyclic ring;

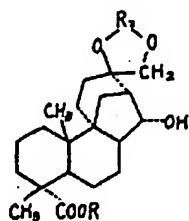
hydrogenating carbonyl group at position 7 to hydroxy group to produce of the formula:



wherein R and R₁ are alkyl having one or more carbon atoms;

hydrolyzing position 9 to hydroxy group and introducing hydroxymethylene group into the position 9 to produce a glycol

etherizing the glycol with dihydric alcohol to produce a compound of the formula:



wherein R and R₂ are alkyl having one or more carbon atoms;
 removing hydroxy group at position 7 of said compound;
 reducing methoxycarbonyl group to hydroxymethylene group; and
 hydolizing position 9 to produce 3-deoxyaphiticholine.

⑨ 日本国特許庁 (J P)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭61-83138

⑨ Int. Cl. *	識別記号	庁内整理番号	⑬ 公開 昭和61年(1986) 4月26日
C 07 C 35/44		7457-4H	
// C 07 C 29/10			
61/35		8318-4H	
62/38		8318-4H	
69/738		6556-4H	
69/757		7055-4H	
143/68		7188-4H	
C 07 D 317/72		8214-4C	
C 07 F 7/18		7118-4H	
		審査請求 未請求 発明の数 1 (全16頁)	

⑭ 発明の名称 3-デオキシアフィディコリンの製造方法

⑮ 特 願 昭59-204365

⑯ 出 願 昭59(1984) 9月28日

⑰ 発 明 者 大 野 雅 二 鎌倉市腰越1565番地の13
 ⑰ 発 明 者 甲 子 昌 人 東京都江東区東砂7丁目5番19号 セントラルグリーンハイツ内
 ⑰ 発 明 者 西 康 隆 高砂市米田町塩市46番地の12
 ⑰ 出 願 人 播磨化成工業株式会社 加古川市野口町水足671番地の4
 ⑰ 出 願 人 大 野 雅 二 鎌倉市腰越1565番地の13
 ⑰ 代 理 人 弁理士 竹安 英雄

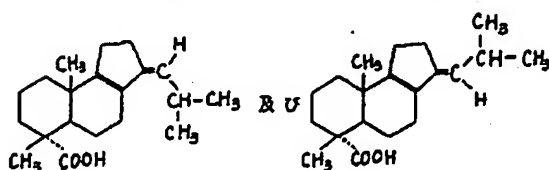
明 細 書

1. 発明の名称

3-デオキシアフィディコリンの製造方法

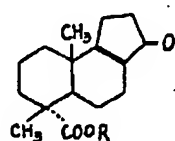
2. 特許請求の範囲

1. アビエチン酸を異性化して、構造式



で示されるツエンの混合物を得る工程と、

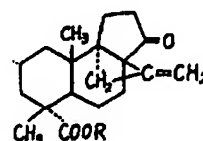
このツエンの混合物を分解して7位にカルボニル基を導入する工程と、4位のカルボキシル基をエステル化する工程とを行い、一般構造式



(Rは、炭素数1以上のアルキル基)

で示されるエノンを得る工程と、

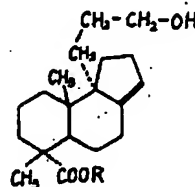
このエノンにアレンを付加して、一般構造式



(Rは、炭素数1以上のアルキル基)

で示される物質を得る工程と、

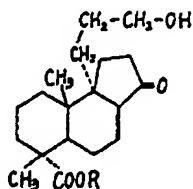
該物質の6位を分解する工程と、得られた9位の側鎖の末端に水酸基を導入する工程と、7位のカルボニル基を除去する工程と、8位に二重結合を導入する工程とを行い、一般構造式



(Rは、炭素数1以上のアルキル基)

で示される物質を得る工程と、

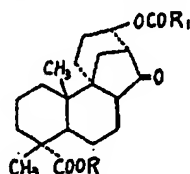
6 a 位の二重結合を6位に移動させる工程と、
7位にカルボニル基を導入する工程とを行い、
一般構造式



(Rは、炭素数1以上のアルキル基)

で示される物質を得る工程と、

炭物質の9a位の側鎖末端を8位に結合して環
化し、その環化後の9位の水酸基をアシル化して、
一般構造式



(R 及び R₂ は、炭素数 1 以上のアルキル基)

で示される物質を得る工程と、

環内の6位の二重結合に水素添加する工程と、
7位のカルボニル基に水素添加して水酸基とする

位のメトキシカルボニル基を還元してヒドロキシメチレン基とする工程と、9位を加水分解してグリコールとする工程とを行い、3-デオキシアフィディコリンを得る工程

を、順次行うことを特徴とする、3-デオキシア
フィディコリンの製造方法

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

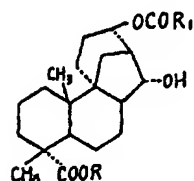
本発明は、3-デオキシアフィディコリンを製造する方法に関するものである。

3-デオキシアフィディコリンは、真核細胞 DNA ポリメラーゼ α の特異的阻害活性を有する生理活性を有する物質として、既に知られており、例えば特開昭 58-220689 号公報に記載されている。

従来の技術

而して前記公報には、3-デオキシアフィディコリンの製造方法として、ホマ・ペーテに属する微生物を培養して抽出する、生物学的方法が記載されている。

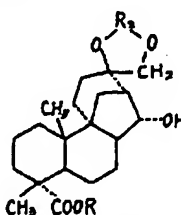
工役とを行い、一般構造式



(R 及び R₂ は、炭素数 1 以上のアルキル基)

で示される物質を得る工程と、

9位を加水分解して水酸基とし、さらに該9位にヒドロキシメチレン基を導入してグリコールとし、該グリコールを二価アルコールでエーテル化して、一般構造式



(R 及び R₂ は、炭素数 1 以上のアルキル基)

で示される物質を得る工程と、

この物質の7位の水素原子を除去する工程と、4

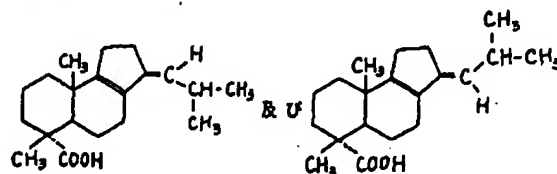
本発明が解決しようとする問題点

しかしながら、前述の微生物を使用する方法では、生産の効率が悪く、製造に大規模な設備を必要とし、また製造に長期間を要するものであって、好ましいものではなかった。

本発明はかかる事情に鑑みなされたものであって、安価で且つ容易に入手することのできる、ロジンの主成分であるアビエチン酸を原料とし、化学的方法で3-デオキシアフィディコリンを含み、新規な方法を提供することを目的とするものである。

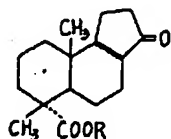
問題点を解決する手段

面して本発明は、アビエチン酸を異性化して環を縮小し、構造式



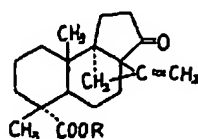
で示されるジエンの混合物を得る工程と、このジ

エノの混合物を分解して7位にカルボニル基を導入し、4位のカルボキシル基をエステル化して、一般構造式



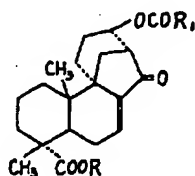
(Rは、炭素数1以上のアルキル基)

で示されるエノンを得る工程と、このエノンにアレンを付加して、一般構造式



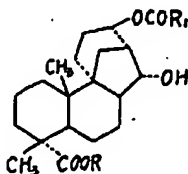
(Rは、炭素数1以上のアルキル基)

で示される物質を得る工程と、該物質の6a位を分解し、得られた9位の側鎖の末端に水酸基を導入し、7位のカルボニル基を除去し、8a位に二重結合を導入して、一般構造式



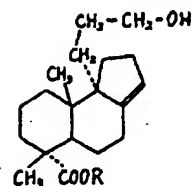
(R及びR₁は、炭素数1以上のアルキル基)

で示される物質を得る工程と、環内の6位の二重結合に水を添加し、7位のカルボニル基に水を添加して水酸基として、一般構造式



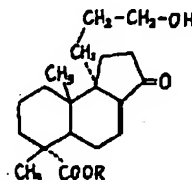
(R及びR₁は、炭素数1以上のアルキル基)

で示される物質を得る工程と、9位を加水分解して水酸基とし、さらに該9位にヒドロキシメチレン基を導入してグリコールとし、該グリコールを二価アルコールでエーテル化して、一般構造式



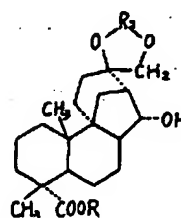
(Rは、炭素数1以上のアルキル基)

で示される物質を得る工程と、6a位の二重結合を6位に移動させ、7位にカルボニル基を導入して、一般構造式



(Rは、炭素数1以上のアルキル基)

で示される物質を得る工程と、該物質の9a位の側鎖末端を8位に結合して環化し、その環化後の9位の水酸基をアシル化して、一般構造式



(R及びR₁は、炭素数1以上のアルキル基)

で示される物質を得る工程と、この物質の7位の水酸基を除去し、4位のメトキシカルボニル基を還元してヒドロキシメチレン基とし、9位を加水分解してグリコールとして、3-デオキシアフィディコリンを得る工程とを、順次行うことを特徴とするものである。

作用

本発明により、アビエチン酸の骨格となる環を縮小してアビエチン酸の8位のプロピル基を除去し、その8位と9a位との間に新たに環を形成して3-デオキシアフィディコリンの骨格環を構成し、該骨格環の4位をヒドロキシメチレン基とすると共に、9位に水酸基及びヒドロキシメチレン基を導入して、3-デオキシアフィディコリンを合成す

ることができる。

発明の効果

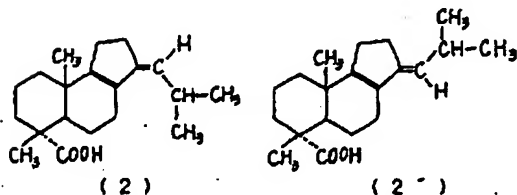
本発明によれば、3-デオキシアフィディコリンが、安価で入手が容易なロジン中に大量に含まれるアビエチン酸を原料として、純粋に化学的方法により合成されるので、大規模な装置を必要とすることなく、短期間に大量に製造することができる。そして本発明の方法により、公知の生物学的方法により製造されたと全く同一の物質を製造することができる。

実施例

以下本発明の方法の一実施例を、工程を追って説明する。

以下の各工程における中間物質の特性は、核磁気共鳴スペクトルは日本電子株式会社製JNM-FX100及び株式会社日立製作所製R-600、赤外線吸収スペクトルは日本分光工業株式会社製A-102、質量分析は日本電子株式会社製DX-300、旋光度は日本分光工業株式会社製DIP-140、融点はヤマト製機株式会社製MP-

5時間激しく攪拌した後至極まで昇温し、さらに3時間攪拌する。薄層クロマトグラフィーで原料のアビエチン酸(1)が完全に消失したことを確認した後反応液を2lの水にあげ、エーテルで3回抽出し(約3l)、抽出液を1lの飽和食塩水で洗い、次に飽和重曹水で3回洗い(約1.5l)、最後に再度飽和食塩水で洗った後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、ジエン(2)と(2')との混合物を、黄色オイルとして得る。



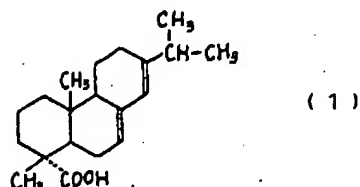
工程2

次にジエン(2)、(2')の7位をカルボニル基にし、4位のカルボキシル基をメチルエステル化する。

操作2: 前記ジエン(2)、(2')の混合物

21を用いて、それぞれ測定したものである。またシリカゲルクロマトグラフィーは、充填剤としてメルク社製Wecogel C-200を使用した。

本発明においては、原料としてアビエチン酸(1)を使用する。アビエチン酸はロジンの主成分として存在し、アルコール抽出、水蒸気蒸留等の方法で分離される。

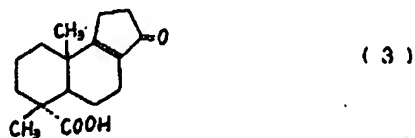


工程1

本発明においては、先ずアビエチン酸(1)の環を縮小し、プロピル基を結合した六員環を五員環に縮小する。

操作1: 先ず、アビエチン酸(1)40gを塩化メチレン140mlに溶解し、これを氷冷下で9.6%硝酸320ml中に加えて異性化し、骨格環を縮小する。反応液は橙赤色を呈する。氷冷下で1

を、塩化メチレン400mlとメタノール160mlとの混合溶媒に溶解し、-78℃で、流速2.5l/min、電圧40Vの条件で、6時間オゾンを送込んで、ジエン(2)、(2')の7位を分解してカルボニル基とする。薄層クロマトグラフィーで、原料のジエン(2)、(2')が完全に消失した事を確認した後、遊素を送込んで過剰のオゾンを送り出し、チオエーテル15mlを添加し、徐々に空気に戻した後、濃縮し、エーテルで稀釈して、析出する物質(3)を白色結晶として回収し、物質(3)を9.354g得た。物質(3)のアビエチン酸(1)からの収率は、27%であった。



物質(3)の特性は次の通りであった。

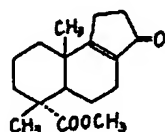
PMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 1.24 (3H, s), δ 1.16 (3H, s)

IR (KBr) 3100, 2950, 1710

(ダイマー), 1670, 1625 cm^{-1} MS 262 (M), 247 (M-CH₃),217 (M-CO₂H)

操作3: 次に、物質(3) 33.3805g (127.4 mmol)を、クロロホルム1.3lとメタノール60 ml との混合溶液に溶解し、これに室温下でジアゾメタンのエーテル溶液230 mmolを加え、一晩放置して物質(3)の4位のカルボキシル基をメチルエステル化する。次いでこれを濃縮し、エノン(4)を淡黄色結晶として35.2g得た。エノン(4)の収率は、100%であった。

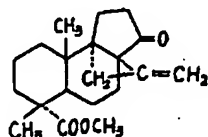


(4)

エノン(4)の特性は次の通りであった。

PMR (CDCl₃, 100MHz) δ 3.67 (3H, s), δ 1.28 (3H, s)

ス容器3に入れる。この容器3を、デューワー瓶4内のドライアイス/エタノール混合冷媒5に浸して、-78℃に冷却し、溶液1にアレン70 ml (過剰量)を添加する。さらに溶液1内に、冷却器6で-30℃に冷却されたエタノール7をポンプ8で遠流して冷却した高圧水銀灯9を挿入して、5時間に亘って紫外線を照射し、エノン(4)にアレンを付加反応させる。反応液を濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー(30倍、n-ヘキサン:酢酸エチル=12:1)で精製し、物質(5)の粗精製物9.647gを淡黄色のオイルとして得、また1.499gの原料エノン(4)を回収した。



(5)

物質(5)は精製が困難であるので、その粗精製物を、一旦次工程により還元して物質(6)とし、これを精製した後再度これをピリジンクロロ

 δ 1.19 (3H, s)

IR (KBr) 2950, 1720, 1690,

1640 cm^{-1} MS 276 (M), 261 (M-CH₃),258 (M-H₂O), 217 (M-CO₂CH₃)199 (M-H₂O-CO₂CH₃)

融点 114~116℃

元素分析 計算値-C73.82, H8.68

実測値-C73.82, H8.73

UV λ_{max} 238.5 μm , ϵ_{max} 13100[α]_D²⁵ +29.6 (C=1.01, CHCl₃)

なお、この工程において、7位を分解する工程と、4位をエステル化する工程とは、どちらを先に行っても良い。また4位のエステル化は、メチル以外のアルキル基で行っても良い。

工程3

次にエノン(4)にアレンを付加する。

操作4: エノン(4) 11.3gをエタノール800 ml に溶解し、この溶液1を、第1図に示すように、空気をアルゴン2で置換したバイレック

クロメートで酸化して、透明なオイル状の純粋な物質(5)を得、これについて物質(5)の特性を測定した。なお、物質(6)から逆算した物質(5)の収率は、65%であった。

物質(5)の特性は、次の通りであった。

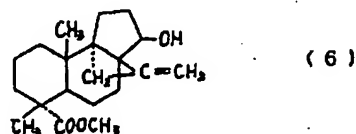
PMR (CDCl₃, 100MHz) δ 4.80 (2H, br), δ 3.69 (3H, s) δ 1.22 (3H, s), δ 0.89 (3H, s)IR (neat) 2950, 1720, 1680 cm^{-1} MS 316 (M), 301 (M-CH₃),257 (M-CO₂CH₃)[α]_D²⁵ -128 (C=0.84, CHCl₃)

工程4

次に、粗物質(5)の6 α 位を分解し、得られた9位の側鎖の末端に水酸基を導入し、7位のカルボニル基を除去し、6 α 位に二重結合を導入する。

操作5: 先ず、物質(5)の粗精製物139mgをエタノール1.8 ml に溶解し、氷冷下でホウ水素化ナトリウム14mgを加え、そのまま2時間酸

併して、物質(5)の7位のカルボニル基を還元して水酸基にする。薄層クロマトグラフィーで原料の物質(5)が完全に消失したことを確認した後、2N塩酸で中和し、エタノールを蒸去した後酢酸エチルで抽出する。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、シリカゲルクロマトグラフィー(エチルエーテル:n-ヘキサン=1:3)で分留精製し、物質(6)を白色アモルファスとして1.25g得た。物質(6)の収率は、89%であった。



物質(6)の特性は、次の通りであった。

PMR (CDCl₃: 100MHz)

δ 5.02 (1H, dd, J = 2.5Hz),
 δ 4.93 (1H, dd, J = 2.5Hz),
 δ 3.64 (3H, s), δ 1.28 (3H, s)
 δ 0.98 (3H, s)

物質(7)の特性は、次の通りであった。

PMR (CDCl₃: 100MHz)

δ 4.98 (2H, br),
 δ 4.60 (1H, dd, J = 7Hz, 10Hz),
 δ 3.67 (3H, s), δ 3.03 (3H, s),
 δ 1.30 (3H, s), δ 0.98 (3H, s)

IR (KBr) 2950, 1715, 1680 cm⁻¹

MS 396 (M⁺), 381 (M - CH₃),

336 (M - HCO₂CH₃)

操作7: 次に物質(7) 40mg (0.10mmol)を、アルゴン雰囲気下、無水テトラヒドロフラン2mlに溶解し、氷冷下ジボランのテトラヒドロフラン溶液(0.83mmol/ml) 0.1mlを加え、室温で2時間攪拌して、物質(7)の6a位を分解すると共に、7位のメチルスルホニル基を除去して6a位に二重結合を導入する。薄層クロマトグラフィーで、原料の物質(7)が完全に消失したことを確認した後、3N水酸化ナトリウム水溶液0.5mlを加え、そのまま2時間還流する。反応液を2N塩酸で中和した後、テトラヒドロフ

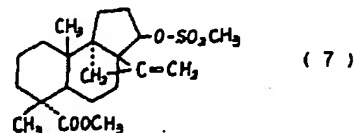
IR (KBr) 3450, 2950, 1730,
 1670 cm⁻¹

MS 318 (M⁺), 303 (M - CH₃),

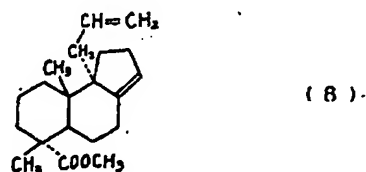
300 (M - H₂O), 259 (M - CO₂CH₃)

[α]_D²⁰ -26.9 (C = 1.012, CHCl₃)

操作8: 次に、物質(6) 8.246g (25.93mmol)を、塩化メチレン270mlに溶解し、塩化メシル8ml (4当量)及びピリジン20ml (10当量)を加え、室温で2日間攪拌して反応させる。次いで反応液を氷水にあげ、酢酸エチルで抽出し、2N塩酸及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン)で精製し、物質(7)を淡黄色アモルファスとして9.441g得た。物質(7)の収率は、92%であった。



ンを蒸去し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗った後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー(エチルエーテル:n-ヘキサン=1:2)で精製して、物質(8)を透明シロップとして20mg得た。物質(8)の収率は65%であった。



物質(8)の特性は次の通りであった。

PMR (CDCl₃: 100MHz)

δ 5.80~5.40 (1H, ABX, dd),
 δ 5.22 (1H, d), δ 5.24~4.92
 (2H, ABX) (JAB = 2.5Hz, JAX = 16Hz, JBX = 7.5Hz),
 δ 3.67 (3H, s), δ 1.22 (3H, s)
 δ 0.93 (3H, s)

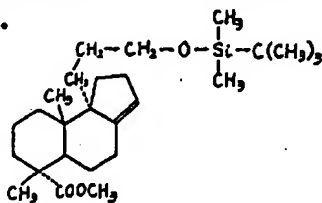
IR (neat) 2950, 1715, 1680,

1640 ω MS 302 (M), 261 (M - CH - CH₂)243 (M - CO₂CH₃)[α]_D²⁰ +19.45 (C = 1.106, CHCl₃)

操作8: 次に、前記物質(8) 3.672g

(12.16 mmol)に、アルゴン雰囲気下、無水テトラヒドロフラン110 mlを加えて溶解し、冷却下、((CH₃)₂CHCH(CH₃))₂BHのテトラヒドロフラン溶液(1.07 mmol/ml)を56 ml(5当量)に加え、氷冷しながら4時間攪拌し、さらに室温で12時間攪拌する。次いで、3N水酸化ナトリウム水溶液40 mlを滴下し、30%過酸化水素水40 mlを、温度が40℃以上にならないようにゆっくりと滴下して、物質(8)の9a位の側鎖末端の二重結合に水を付加して水酸基とする。その後約2時間攪拌を続け、攪拌を止めても水層と有機物層との界面から泡が生じなくなったことを確認した後、2N塩酸で中和し、テトラヒドロフランを溜去した後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで

操作9: 先ず、物質(9) 3.3225g (10.4 mmol)を、アルゴン雰囲気下塩化メチレン120 mlに溶解し、-78℃に冷却して2,6-ルチジン3.8 ml(3当量)及びターシャリーブチルジメチルシリルトリフレート3.1 ml(1.3当量)を、この順に加え、3時間攪拌して反応させ、9位の側鎖末端の二重結合をマスクする。反応終了後、シリカゲルクロマトグラフィー(エチルエーテル:n-ヘキサン=1:10)で精製し、物質(10)を透明シロップとして4.423g得た。物質(10)の収率は、98.2%であった。

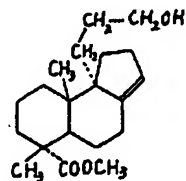


(10)

物質(10)の特性は、次の通りであった。

PMR (CDCl₃, 100MHz) δ 5.24 (1H, d), δ 3.67 (3H, s), δ 3.60 (2H, br), δ 1.22 (3H, s)

乾燥し、蒸留した後、シリカゲルクロマトグラフィー(エチルエーテル:n-ヘキサン=4:1)で精製し、物質(9)を透明シロップとして3.735g得た。物質(9)の収率は、96%であった。



(9)

物質(9)の特性は、次の通りであった。

PMR (CDCl₃, 60MHz) δ 5.30 (1H, d), δ 3.69 (3H, s) δ 1.25 (3H, s), δ 0.92 (3H, s)

IR (neat) 3450, 2950, 1730,

1675 ω MS 320 (M), 305 (M - CH₃),302 (M - H₂O), 261 (M - CO₂CH₃)

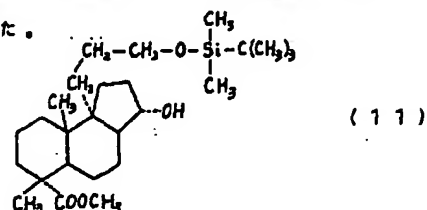
工程5

次に、物質(9)の6a位の二重結合を6位に移動させ、7位にカルボニル基を導入する。

 δ 0.90 (9H, s), δ 0.88 (3H, s) δ 0.06 (6H, s)IR 2950, 1725 ω

操作10: 次に、物質(10) 4.423g (10.2 mmol)を、アルゴン雰囲気下、無水テトラヒドロフラン150 mlに溶解し、氷冷下でジボランのテトラヒドロフラン溶液(2.38 mmol/ml) 14 ml(3.3当量)を加え、室温で一晩攪拌し、6a位の二重結合に水を付加して7位に水酸基を導入する。薄層クロマトグラフィーで原料の物質(10)がほとんど消失したことを確認した後、3N水酸化ナトリウム水溶液40 mlを加え、30%過酸化水素水を、温度が40℃以上にならないようにゆっくりと滴下する。滴下後約2時間攪拌を続け、攪拌を止めても水層と有機物層との界面から泡が出なくなったことを確認した後、0.5Nクエン酸水溶液を加えて中和し、テトラヒドロフランを溜去し、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸留した後、シリカゲルクロマトグラフィー

— (エチルエーテル：n-ヘキサン=1:1) で精製し、物質(11)を透明オイルとして4.4475g得た。物質(11)の収率は、96.5%であった。



物質(11)の特性は、次の通りであった。

PMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 4.30 (1H.br), δ 3.67 (5H-3H.s + 2H.br), δ 1.20 (3H.s),
δ 0.92 (3H.s), δ 0.88 (9H.s)
δ 0.09 (6H.s)

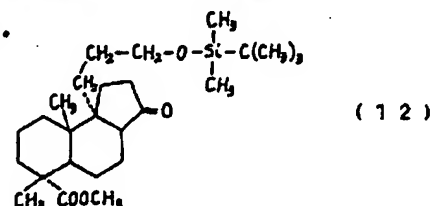
IR (neat) 3400 (br), 1725 cm⁻¹

MS 452 (M⁺), 437 (M⁺-CH₃),

434 (M⁺-H₂O)

操作11: 次に、物質(11) 4.4475g (9.84 mmol) を、アルゴン雰囲気下で、塩化メチレン190mlに溶解し、氷冷下に、ピリジン

クロロクロマトを4.23g (2当量) 加え、氷冷下で3時間攪拌する。この操作により、物質(11)における7位の水酸基が酸化されて、カルボニル基となる。反応終了後、フロリツルで濾過してクロムを除去し、これをエーテルで洗い、洗液を濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (エチルエーテル：n-ヘキサン=1:2) で精製し、物質(12)を透明オイルとして4.274g得た。物質(12)の収率は、96.5%であった。



物質(12)の特性は次の通りであった。

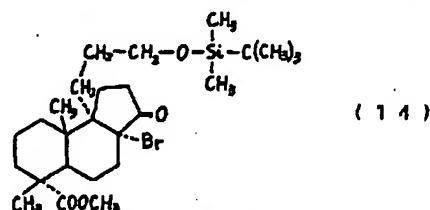
PMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 3.64 (3H.s), δ 1.16 (3H.s),
δ 0.92 (9H.s), δ 0.81 (3H.s)
δ 0.06 (6H.s)

IR (neat) 2950, 1720 cm⁻¹

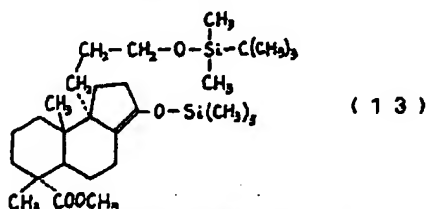
δ 0.92, δ 0.19, δ 0.06

操作14: 次に、物質(13) 42.5mg (0.0814 mmol) を、アルゴン雰囲気下で、無水塩化メチレン1mlに溶解し、ピリジン13ml (2当量) を加え、氷冷下で塩化メチレンで20倍に稀釈した奥系4ml (2.0当量) を添加する。これによって、物質(13)の6a位に奥系が付加すると共に、7位が酸化分解されてカルボニル基となる。奥系を加え終わったらすぐに飽和炭酸水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後シリカゲルクロマトグラフィー (エチルエーテル：n-ヘキサン=1:10) で精製し、物質(14)を淡黄色オイルとして36.5mg得た。物質(14)の収率は、94%であった。



物質(14)の特性は、次の通りであった。

操作12: 次に、物質(12) 101.5mg (0.226 mmol) を、アルゴン雰囲気下で無水四塩化炭素5mlに溶解し、2,6-ルチン0.1mlを加え、次にトリメチルシリルトリフレート0.07ml (1.3当量) を加え、室温で9時間攪拌して反応させ、6a位に再度二重結合を形成すると共に、7位に形成された水酸基をマスクする。然る後に水を加え、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、物質(13)を透明オイルとして117mg得た。物質(13)の収率は、100%であった。



物質(13)の特性は次の通りであった。

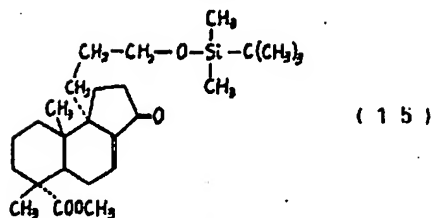
PMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 3.66 (3H.s), δ 3.7~3.56
(2H.br), δ 1.20 (3H.s),

PMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 3.67 (3H.s), δ 3.72~3.58
(2H.br), δ 1.13 (3H.s),
δ 0.93 (9H.s), δ 0.82 (3H.s)
δ 0.05 (6H.s)

IR (neat) 2950, 1740, 1725 cm⁻¹
操作13: 次に、物質(14) 13.249g
(27.7 mmol)を、アルゴン雰囲気下で、無水
トルエン700 mlに溶解し、氷冷下で、トルエン
で20倍に希釈した1,5-ジアソビシクロ[3.4.0]
ウンデセン-5を4.56 ml (1.1当量)滴下し、
室温で17時間攪拌して脱臭化水蒸し、6位に二
重結合を形成する。次に飽和クエン酸水溶液中で中
和し、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウ
ムで乾燥し、蒸留後シリカゲルクロマトグラフィー
(エチルエーテル:n-ヘキサン=1:2)で精製し、物質(15)を赤色オイルとして6.8
75g得た。物質(15)の収率は、55.4%
であった。



物質(15)の特性は、次の通りであった。

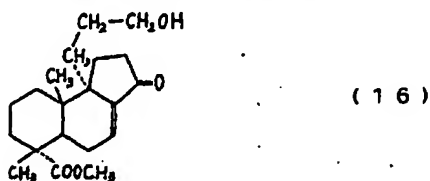
PMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 6.59 (1H.dd, J = 4Hz),
δ 3.67 (3H.s), δ 1.25 (3H.s)
δ 0.90 (9H.s), δ 0.87 (3H.s)
δ 0.09 (6H.s)

IR (neat) 2950, 1740~1720
(br), 1650 cm⁻¹

操作15: 次に、物質(15) 1.115g
(2.49 mmol)を、テトラヒドロフラン70 ml
に溶解し、氷冷下に、2N塩酸4 mlを加えて加水
分解し、9位の側鎖の末端のマスクを除去して、
水酸基とする。3時間攪拌した後、飽和重碳酸水溶
液中で中和し、テトラヒドロフランを除去し、酢酸
エチルで抽出し、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナ

トリウムで乾燥し、蒸留後シリカゲルクロマトグ
ラフィー(エチルエーテル:n-ヘキサン=7:
1)で精製し、物質(16)を透明オイルとして
740mg得た。物質(16)の収率は、89%で
あった。



物質(16)の特性は、次の通りであった。

PMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 6.63 (1H.dd, J = 4Hz),
δ 3.68 (3H.s), δ 3.60~3.53
(2H.br), δ 1.31 (3H.s),
δ 0.86 (3H.s)

IR (neat) 3450, 2950, 1740~
1720 (br), 1650 cm⁻¹

MS 334 (M⁺), 316 (M-H₂O),274 (M-HCO₂CH₃)[α]_D²⁰ -12.2 (C=1.00, CHCl₃)

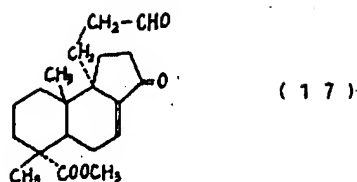
この工程において、9位の側鎖の末端及び7位を
マスクする物質は、上記実施例において示した物
質に限られるものではなく、他の物質を使用する
こともできる。また6位に二重結合を導入するた
めに使用するハロゲンは、臭素に限られるもので
はなく、塩素を使用してもよい。

工程6:

次に、物質16における9位の側鎖の末端の炭
素と8位の炭素とを結合して環化し、環化後の9
位の水酸基をアシル化する。

操作16: 先ず、物質(16) 740mg (2.
22 mmol)を、アルゴン雰囲気下で塩化メチレン5
0 mlに溶解し、氷冷下でピリジンクロクロメート
955mg (2当量)を加え、5時間攪拌して、9
位の側鎖の末端の水酸基を環化して、アルデヒドと
する。次いで、反応液をフロリジルを通してクロ
ムを除き、エーテルで洗う。洗液を蒸留後、シリ
カゲルクロマトグラフィー(ベンゼン:酢酸エチ
ル=3:1)で精製し、物質(17)を透明オイ
ルとして535.5mg得た。物質(17)の収率

は、73.3%であった。



物質(17)の特性は、次の通りであった。

PMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 9.70 (1H.s),

δ 6.67 (1H.dd, J = 4Hz),

δ 3.67 (3H.s), δ 1.31 (3H.s)

δ 0.87 (3H.s)

IR (neat) 2950, 2740, 1720,

1650 cm⁻¹

MS 332 (M⁺), 314 (M⁺-H₂O),

273 (M⁺-CO₂CH₃)

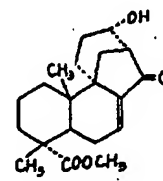
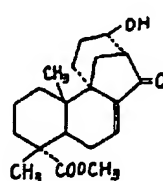
[α]_D²⁵ -125.6 (C = 1.12, CHCl₃),

操作17: 次に、物質(17) 535.5mg

(1.61mmol)を、アルゴン雰囲気下、無水エ

タノール45mlに溶解し、無水エタノールに金属

ナトリウムを加えて調整したナトリウムエトキシドのエタノール溶液を、氷冷下、ナトリウムエトキシド154mg(1.4当量)に相当する量添加し、1時間脱揮する。これにより、9位の側鎖の端末が、環の8位に付加すると共に、アルデヒドは水酸基となる。次いで2N塩酸で中和し、エタノールを溜去した後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー(ベンゼン:酢酸エチル=1:1)で精製し、物質(18)と物質(18⁻)との混合物を、白色アモルファスとして534mg得た。混合物の収率は、100%であった。



物質(18)の特性は、次の通りである。

PMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 6.70 (1H.dd, J = 7Hz),

δ 4.23~4.08 (1H.br),

δ 3.67 (3H.s), δ 1.33 (3H.s)

δ 0.90 (3H.s)

IR (neat) 3450, 2950, 1720,

1650 cm⁻¹

MS 332 (M⁺), 314 (M⁺-H₂O)

また物質(18⁻)の特性は、次の通りである

PMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 6.72 (1H.dd, J = 4Hz),

δ 4.00~3.78 (1H.br),

δ 3.68 (3H.s), δ 1.33 (3H.s)

δ 0.90 (3H.s)

IR (neat) 3450, 2950, 1720,

1650 cm⁻¹

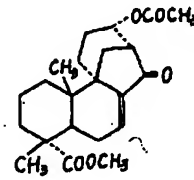
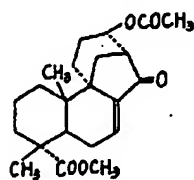
MS 332 (M⁺), 314 (M⁺-H₂O)

操作18: 次に物質(18)と(18⁻)との

混合物241.5mg(0.727mmol)をアルゴ

ン雰囲気下でビリジン8mlに溶解し、氷冷下水酢

酸0.16mlを加え、ジメチルアミノビリジンを少量加えて室温で一晩脱揮し、9位の水酸基をアセチル化する。これに水を加え、ビリジンを溜去した後酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗い無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮後シリカゲルクロマトグラフィー(エチルエーテル:n-ヘキサン=1:1)で精製し、物質(19)と物質(19⁻)との混合物を白色アモルファスとして213mg得た。混合物の収率は78%であった。



物質(19)と(19⁻)との混合物の特性は、次の通りである。

PMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 6.71 (1H.dd), δ 5.08~

4.90 (br, 1H), δ 3.67 (3H.s),

δ 1.09 ~ 1.08 (1H.s),
 δ 1.33 (3H.s), δ 0.81 (3H.s)
 IR (neat) 2950, 1740 ~ 1720
 (br), 1660 cm^{-1}

MS 374 (M⁺), 314 (M-HCO₂CH₃)

なおこの工程において、9位の水酸基にアセチル基を結合する代わりに、他のアルキル基を有するアシル基を導入しても良い。

工程7:

次に、物質(19)及び(19')における、6位の二重結合に水素添加し、7位のカルボニル基に水素添加して水酸基とする。

操作19: 先ず、物質(19)と物質(19')との混合物213mg(0.57mmol)を、アルゴン雰囲気下酢酸エチル15mlに溶解し、二酸化白金10mgを加え、アスピレーターを使用して空気を水系に置換し、空温で一晩攪拌する。これにより6位の二重結合に水素添加され、二重結合が消失する。次いで、薄層クロマトグラフィーで、原料物質(19)及び(19')が消費されたこと

MS 376 (M⁺)

また物質(20')の特性は、次の通りであった。

PMR (CDCl₃, 100MHz)

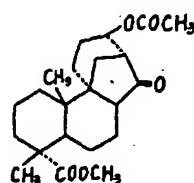
δ 4.90 ~ 4.70 (1H.m),
 δ 3.67 (3H.s), δ 2.08 (3H.s),
 δ 1.24 (3H.s), δ 1.09 (3H.s)

IR (neat) 2950, 1740, 1720 cm^{-1}

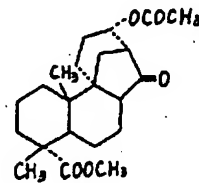
MS 376 (M⁺), 316 (M-HCO₂CH₃)

操作20: 次に、物質(20)55mg(0.146mmol)を、アルゴン雰囲気下無水テトラヒドロフランに溶解し、水素化ホウ素リチウム16mg(5当量)を加え、空温で2時間攪拌して、7位のカルボニル基を還元して水酸基とする。0.5N塩酸で中和した後テトラヒドロフランを蒸去し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸気浴シリカゲルクロマトグラフィー(エチルエーテル:n-ヘキサン=2:1)で精製し、物質(21)を白色アモルファスとして51mg得た。物質(21)の収率は、

を確証し、ひだ折り紙で白金を除去した後吸出し、シリカゲルクロマトグラフィー(エチルエーテル:n-ヘキサン=1:2)で分離精製し、物質(20)91mg及び物質(20')107mgをそれぞれ白色アモルファスとして得た。物質(20)及び物質(20')の収率は、それぞれ43%及び50%であった。



(20)



(20')

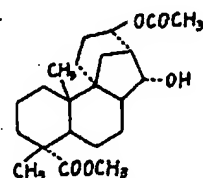
物質(20)の特性は、次の通りであった。

PMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 4.95 ~ 4.75 (1H.br),
 δ 3.67 (3H.s), δ 2.09 (3H.s),
 δ 1.24 (3H.s), δ 1.09 (3H.s)

IR (neat) 2950, 1740 ~ 1720
 (br) cm^{-1}

92%であった。



(21)

物質(21)の特性は、次の通りであった。

PMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 5.16 ~ 5.00 (1H.br),
 δ 5.39 (1H.dd, J = 7Hz, 10Hz),
 δ 3.65 (3H.s), δ 2.06 (3H.s),
 δ 1.28 (3H.s), δ 0.96 (3H.s)

IR (neat) 3520, 2950, 1730 cm^{-1}

MS 334 (M-CH₂CO+1)

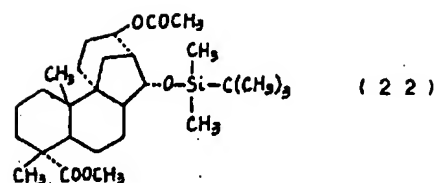
[α]_D²⁵ +11.4 (C = 1.02, CHCl₃)

なお、この工程において、6位の二重結合に水素添加する工程と、7位のカルボニル基に水素添加して水酸基とする工程とは、いずれを先に行ってもよい。

工程8

次に、物質(21)の9位を加水分解して水酸基とし、さらにその9位にヒドロキシメチレン基を導入してグリコールとし、次いで、そのグリコールに二価アルコールを作用させてエーテルとする。

操作21: 先ず、物質(21) 5.1 g (0.135 mmol) を、アルゴン雰囲気下、塩化メチレン 2 ml に溶解し、-78℃に冷却下、2,6-ルチン 0.055 ml (3当量) を加え、次いで、ターシャリーブチルジメチルシリルトリフレート 0.045 ml (1.4当量) を加え、その後室温に戻し、1時間攪拌して反応させて、7位の水酸基をマスクする。反応終了後水を加え、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後シリカゲルクロマトグラフィー(エチルエーテル:n-ヘキサン=1:2)で精製し、物質(22)を透明シロップとして64 mg 得た。物質(22)の収率は、96.4%であった。



物質(22)の特性は、次の通りであった。

PMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 5.30 (1H, dd, J = 7Hz, 10Hz),
 δ 3.65 (3H, s), δ 2.03 (3H, s)
 δ 1.19 (3H, s), δ 0.90 (9H, s)
 δ 0.05 (6H, s)

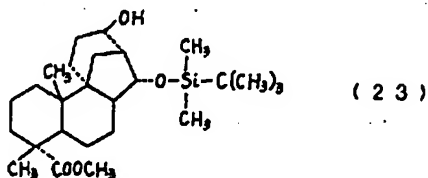
IR (neat) 2950, 1730 cm⁻¹

MS 448 (M⁺-COCH₃)

[α]_D²⁵ +4.26 (C = 1.28, CHCl₃)

操作22: 次に、物質(22) 64 mg (0.13 mmol) をメタノール 4 ml に溶解し、ナトリウムメトキシド 38 mg を添加し、室温下で1時間攪拌し、アセトキシ基を加水分解して水酸基とする。反応終了後、0.5N-クエン酸水溶液で中和し、メタノールを蒸去した後クロロホルムで抽出し、

飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後シリカゲルクロマトグラフィー(エチルエーテル:n-ヘキサン=1:2)で精製し、物質(23)を透明オイルとして45.5 mg 得た。物質(23)の収率は77.7%であった。



物質(23)の特性は次の通りであった。

PMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 5.30 (1H, dd, J = 7Hz, 10Hz),
 δ 5.00 (1H, br), δ 1.19 (3H, s)
 δ 0.96 (3H, s)

IR (neat) 3500 (br), 2950,

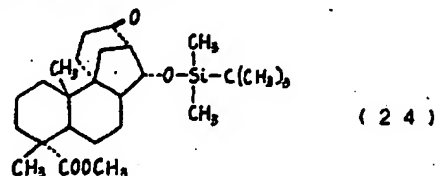
1730 cm⁻¹

MS 435 (M⁺-CH₃), 432 (M⁺-H₂O),

391 (M⁺-CO₂CH₃)

[α]_D²⁵ +1.99 (C = 0.91, CHCl₃)

操作23: 次に、アルゴン雰囲気下で、直前に蒸留した無水塩化メチレン 0.26 ml に、直前に蒸留した塩化オキサリルを 0.01 ml 加え、-50℃に冷却し、これにジメチルスルホキシドを 0.017 ml 加え、5分間そのまま攪拌する。これに前記物質(23) 37 mg を塩化メチレン 0.3 ml に溶解して加える。-30℃まで昇温して2.0分間攪拌し、次いでトリエチルアミン 0.07 ml を加え、さらに徐々に室温まで昇温する。これにより9位の水酸基が脱水素されて、カルボニル基となる。さらに水を加え、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後シリカゲルクロマトグラフィー(ベンゼン:酢酸エチル=10:1)で精製し、物質(24)を淡黄色オイルとして30 mg 得た。物質(24)の収率は80%であった。



物質(24)の特性は次の通りであった。

PMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 4.39 (1H, dd, J = 8Hz),

δ 3.66 (3H, s), δ 2.90

(1H, ddd, J = 2.5Hz, 7.5Hz),

δ 1.20 (3H, s), δ 1.02 (3H, s),

δ 0.84 (9H, s), δ 0.01 (6H, s)

IR (neat) 2950, 1720 cm

MS 448 (M⁺), 433 (M⁺ - CH₃),

389 (M⁺ - CO₂CH₃)

[α]_D²⁵ -25.21 (C = 1.45, CHCl₃).

操作24: 次に、先ずトリフェニルホスホニウムメチルプロミド501mg(3当量)を、アルゴン雰囲気下無水テトラヒドロフラン5mlに溶解し、-78℃で0.747ml/μmolのn-ブチルリチウム1.05ml(3当量)を滴下し、20分間攪拌し、室温まで徐々に昇温させて、イリドを調整する。次いで、予めアルゴン雰囲気下無水テトラヒドロフラン5mlに溶解しておいた前記物質(24)209.5mg(0.468μmol)に、加

δ 3.65 (3H, s), δ 1.26 (3H, s),

δ 0.95 (3H, s), δ 0.84 (9H, s)

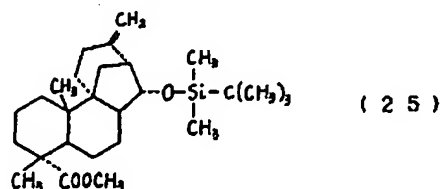
IR (neat) 2950, 1730, 1650 cm

MS 446 (M⁺), 441 (M⁺ - CH₃),

387 (M⁺ - CO₂CH₃)

操作25: 次に、物質(25)45mg(0.101μmol)を、ターシャリーブチルアルコール1.125mlに溶解し、水0.34ml及びピリジン0.0375mlを加える。次いで、四酸化オスミウムのターシャリーブチルアルコール溶液(1g/100ml)0.3ml(0.12当量)及び、N-メチルモルフォリンNオキシド4.1ml(3当量)を加え、50℃で5.5時間加熱して酸化する。これにより、9位のビニリデン基が酸化されて、水酸基とヒドロキシメチレン基を生じ、グリコールとなる。次に、飽和酢酸水溶液を加え、20分室温で攪拌し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸留後シリカゲルクロマトグラフィー(エチルエーテル: n-ヘキサン=2:1)で精製し、物質(26)を透明オイルとして

熱還流しながら前記イリドを滴下する。そのまま22時間加熱還流を続けて、9位のカルボニル基をビニリデン基に転化する。然る後、テトラヒドロフランをある程度除去し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸留後シリカゲルクロマトグラフィー(ベンゼン: 酢酸エチル=10:1)で分離精製し、物質(25)136.5mgを透明オイルとして得、原料物質(24)41.5mgを回収した。物質(25)の収率は、65%であった。



物質(25)の特性は、次の通りであった。

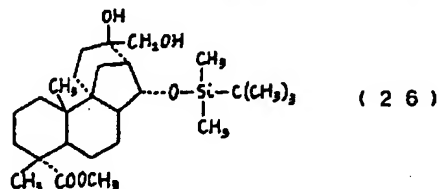
PMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 4.54 (1H, dd, J = 2.1Hz),

δ 4.45 (1H, dd, J = 2.1Hz),

δ 4.24 (1H, dd, J = 7Hz, 10Hz)

40mg得た。物質(26)の収率は82.5%であった。



物質(26)の特性は、次の通りであった。

PMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 4.31 (1H, dd, J = 7Hz, 10.5Hz),

δ 3.67 (3H, s), δ 3.76~3.60

(2H, br), δ 1.26 (3H, s),

δ 0.95 (3H, s), δ 0.91 (9H, s),

δ 0.05 (6H, s)

IR (neat) 3400 (br), 2950,

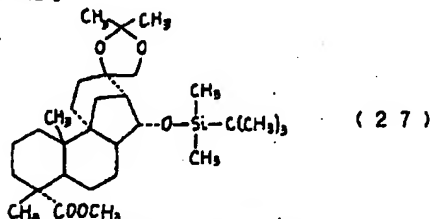
1725 cm

MS 480 (M⁺), 463 (M⁺ - OH)

[α]_D²⁵ -12.1 (C = 1.04, CHCl₃).

操作26: 次に、物質(26)75mg(0.1563μmol)を、アルゴン雰囲気下でアセトン3mlに溶解し、氷冷下で2,2-ジメトキシプロパン

0.1 ml (25 当量) を加え、バタールエンスルホン酸を少量加え、1 時間そのまま攪拌して反応させ、9 位のグリコールをマスクする。次いで、トリエチルアミンを一滴加え、アセトンを溜去し、酢酸エチルで抽出し、シリカゲルクロマトグラフィー (エチルエーテル: n-ヘキサン = 1:6) で精製し、物質 (27) を白色アモルファスとして 77.5 mg 得た。物質 (27) の収率は、95.4% であった。



物質 (27) の特性は、次の通りであった。

PMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 4.28 (1H, dd, J = 7Hz, 10.5Hz)

δ 3.80 (2H, AB, J = 9Hz,

δ τ = 11Hz), δ 3.67 (3H, s),

δ 1.38 (3H, s), δ 1.35 (3H, s)

物質 (28) の特性は、次の通りであった。

PMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 4.29 (1H, dd, J = 7Hz, 10.5Hz)

δ 3.87 (2H, AB, J = 9Hz,

δ τ = 24Hz), δ 3.67 (3H, s),

δ 1.38 (3H, s), δ 1.36 (3H, s)

δ 0.96 (3H, s), δ 1.18 (3H, s)

IR (neat) 3400 (br), 2950,

1720 cm⁻¹

MS 406 (M)

なお、この工程において、9 位のグリコールをマスクするのは、前記 2,2-ジメトキシプロパンに限られるものではなく、他のアセタールを使用することができる。

工程 9

次に、物質 28 の 7 位の水酸基を除去し、9 位を加水分解してグリコールとし、目的物質の 3-デオキシアフィディコリンを得る。

操作 28: 先ず、水系化ナトリウム (50% ディスパージョン) 25.4 mg (10 当量) を、ア

δ 1.19 (3H, s), δ 0.95 (3H, s),

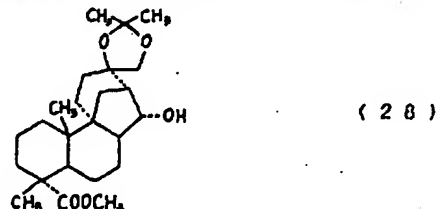
δ 0.90 (9H, s), δ 0.06 (6H, s)

IR (neat) 2950, 1725 cm⁻¹

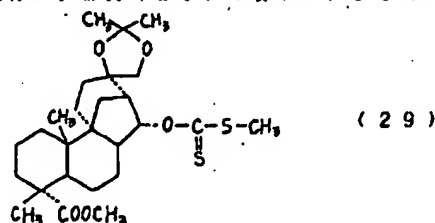
MS 520 (M)

[α]_D²⁰ -18.4 (C = 1.03, CHCl₃)

操作 27: 次に、物質 (27) 13 mg (0.025 mmol) を、テトラヒドロフラン 1 ml に溶解し、室温下で、テトラ n-ブチルアンモニウムフロライド (1 モル溶液) 0.1 ml (4 当量) を加えて 4 日間攪拌し、7 位を加水分解して水酸基とする。次いでテトラヒドロフランをある程度溜去し、酢酸エチルで抽出し、シリカゲルクロマトグラフィー (エチルエーテル: n-ヘキサン = 2:1) で精製し、物質 (28) を白色結晶として 10.5 mg 得た。物質 (28) の収率は、100% であった。



ルゴン雰囲気下で、無水エーテルで 3 回洗い、エーテルを溜去し、無水テトラヒドロフラン 0.5 ml を加える。次いで、この溶液に前記物質 (28) 21.5 mg (0.0529 mmol) のテトラヒドロフラン溶液を加え、少量のイミダゾールを加えた後、2 時間加熱還流する。次いで、二酸化炭素 32 ml (10 当量) を添加し、さらに 2 時間加熱を続けた後、ヨウ化メチル 66 ml (20 当量) を加え、さらに 1 時間加熱して反応させる。これにより、7 位がメチルキサントゲン酸基となる。室温まで冷却した後、塩化アンモニウムを加えて中和し、酢酸エチルで抽出し、シリカゲルクロマトグラフィー (エチルエーテル: n-ヘキサン = 1:4) で精製し、物質 (29) を淡黄色オイルとして 25 mg 得た。物質 (29) の収率は、95% であった。



物質(29)の特性は、次の通りであった。

PMR (CDCl₃: 100MHz)

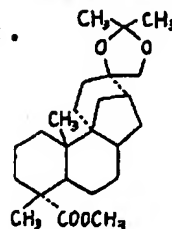
δ 6.14 (1H, dd, J = 7Hz, 10.5Hz)
 δ 3.76 (2H, s), δ 3.67 (3H, s),
 δ 2.58 (3H, s), δ 1.41 (3H, s)
 δ 1.36 (3H, s), δ 1.21 (3H, s),
 δ 1.00 (3H, s)

IR (neat) 2950, 1725 cm

MS 481 (M - CH₃)

操作29: 次に、物質(29) 25 mg (0.0504 mmol)を、アルゴン雰囲気下、無水トルエン1 mlに溶解し、αα'-アゾイソプロチロニトリル8 mg (1当量)を加え、70℃に加熱する。次いで、トリ-n-ブチル水素化銅40 ml (3当量)を加え、110℃に加熱して、物質(29)の7位を分解する。次いで、反応液が黄色から透明に変化したならば、室温まで冷却し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後シリカゲル薄層板(ベンゼン:エチルエーテル=20:1)で分離精製し、物質(30)を透明オイル

ルとして6 mg得た。物質(30)の収率は30%であった。



(30)

物質(30)の特性は、次の通りであった。

PMR (CDCl₃: 100MHz)

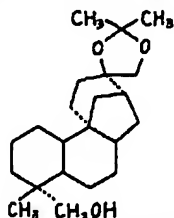
δ 3.65 (3H, s), δ 3.65 (AB, J = 8.5Hz, δτ = 23.5Hz),
 δ 1.41 (3H, s), δ 1.35 (3H, s)
 δ 1.19 (3H, s), δ 0.97 (3H, s)

IR (neat) 2950, 1720 cm

MS 375 (M - CH₃)

操作30: 次に、水素化アルミニウムリチウム3 mg (4当量)を、アルゴン雰囲気下、無水テトラヒドロフラン0.5 mlに懸濁させ、そこへ物質(30) 8 mg (0.0205 mmol)を無水テトラヒドロフラン1.5 mlに溶解した溶液を加え、20分間加熱還流し、4位のメトキシカルボニル基

を還元してヒドロキシメチレン基にする。室温まで冷却した後、飽和硫酸ナトリウム水溶液で過剰の水素化アルミニウムリチウムを分解し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後シリカゲルクロマトグラフィー(エチルエーテル:n-ヘキサン=1:1)で精製し、物質(31)を白色結晶として6.5 mg得た。物質(31)の収率は、88%であった。



(31)

物質(31)の特性は、次の通りであった。

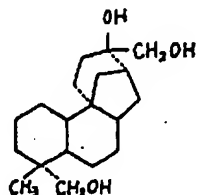
PMR (CDCl₃: 100MHz)

δ 3.65 (2H, AB, J = 8.5Hz, δτ = 23.5Hz), δ 3.22 (2H, AB, J = 10.5Hz, δτ = 34.7Hz),
 δ 1.41 (3H, s), δ 1.36 (3H, s)
 δ 0.98 (3H, s), δ 0.78 (3H, s)

IR (neat) 3500, 2950 cm

MS 362 (M), 347 (M - CH₃)

操作31: 次に、物質(31) 6.5 mg (0.018 mmol)を、メタノール1 mlに溶解し、氷浴下で2N塩酸を3滴加え、4時間攪拌する。これにより、9位の置換基はエーテル結合を加水分解されて、グリコールとなる。次いで、濃密を加えて中和し、綿柱濾過し、濃縮乾燥した後、シリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=10:1)で精製し、3-デオキシアフィディコリン(32)を、透明オイルとして5.5 mg得た。3-デオキシアフィディコリン(32)の収率は、100%であった。



(32)

得られた3-デオキシアフィディコリン(32)の特性は、次の通りであった。

PMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 3.42 (2H, AB, J = 2.6Hz),

δ 3.225 (2H, AB, J = 10.9Hz,

δ τ = 35.4Hz), δ 3.5 ~ δ 3.3 (3H)

δ 0.993 (3H, s),

δ 0.782 (3H, s)

IR (neat) 3300 (br), 2950 cm

MS 305 (M-OH),

291 (M-CH₂OH),

273 (M-CH₂OH-H₂O),

255 (M-CH₂OH-H₂O-H₂O)

[α]_D²⁰ +33.5 (C = 0.275, C₆H₅OH)

なお天然物の比旋光度は、

[α]_D²⁰ +22.6 (C = 0.98, C₆H₅OH)

であった。

なおこの工程において、7位の水酸基を除去するための手段としては、実施例に示したように二酸化炭素を使用する方法に限らず、他の物質を使用して行ってもよい。また7位の水酸基を除去する操作と、4位のメチルカルボキシル基を加水分

解してヒドロキシメチレン基とする操作とは、いずれを先に行ってもよい。

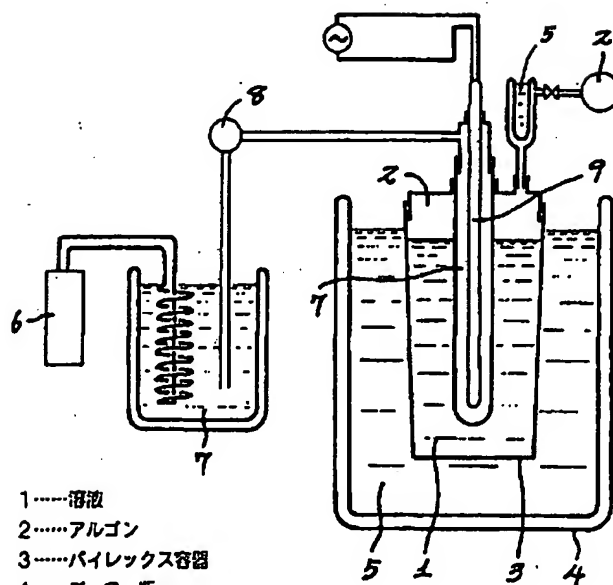
4. 図面の簡単な説明

第1図は、操作4において使用する紫外線照射装置の中央縦断面図である。

1……反応液 3……バイレックス容器
5……冷却 9……高圧水銀灯

特許出願人 通商化成工業株式会社
同 大 野 雅 二
代 理 人 弁 理 士 竹 安 英 雄

第1図



- 1……反応液
- 2……アルゴン
- 3……バイレックス容器
- 4……デューワー瓶
- 5……混合冷却
- 6……冷却器
- 7……冷却エタノール
- 8……ポンプ
- 9……高圧水銀灯

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.